

DERWENT-ACC-NO: 2000-639494

DERWENT-WEEK: 200062

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Fibrate based preparation for treating
hyperlipoproteinemia additionally contains vitamin or
related compound, e.g. cobalamin or folic acid, to
prevent the side effect of hyperhomocysteinemia

INVENTOR: DIERKES, J; LULEY, C ; WESTPHAL, S

PATENT-ASSIGNEE: DIERKES J[DIERI] , LULEY C[LULEI], WESTPHAL
S[WESTI]

PRIORITY-DATA: 1999DE-1010682 (March 10, 1999)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
DE 19910682 A1	September 21, 2000	N/A	003	A61K 031/19

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
DE 19910682A1	N/A	1999DE-1010682	March 10, 1999

INT-CL (IPC): A61K031/19, A61K031/44 , A61K031/505 , A61K031/714 ,
A61P003/06

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 19910682A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - A combination preparation (I) for therapy of hyperliproteinemia
comprises:

(A) a fibrate selected from bezafibrate, beclofibrate, fenofibrate, clofibrate
and gemfibrozil; and

(B) one or more of cobalamin (i.e. cyano-, hydroxo- or methyl-cobalamin), folic acid (i.e. pteroylglutamic acid, methyl-tetrahydrofolate or folinic acid), vitamin B6 (i.e. pyridoxine chloride), betaine and N-acetylcysteine.

ACTIVITY - Antilipemic.

MECHANISM OF ACTION - Vitamin.

USE - The use of (I) is claimed for treating hyperlipoproteinemia, fibrate-induced hyperhomocysteinemia and hyperhomocysteinemia in hyperlipoproteinemia. (A) are known hypolipidemic drugs, which can cause hyperhomocysteinemia (associated with increased risk of coronary heart disease, apoplexy and peripheral vascular occlusion) as a side-effect. (B) (already known to be useful for the treatment of hyperhomocysteinemia) prevent this side-effect of (A).

ADVANTAGE - Addition of (B) to the composition prevents the increased plasma homocysteine levels caused by administration of (A) alone.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: BASED PREPARATION TREAT ADD CONTAIN VITAMIN
RELATED COMPOUND
COBALAMIN FOLIC ACID PREVENT SIDE EFFECT

DERWENT-CLASS: B05

CPI-CODES: B03-D; B03-E; B06-D09; B10-A22; B10-B02D; B10-C03; B14-F06;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

G013 G019 G100 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0

J012 J1 J171 J3 J331 M280 M312 M313 M321 M331

M332 M340 M342 M349 M373 M381 M391 M414 M431 M510

M520 M532 M540 M782 M904 M905 P814

Specific Compounds

09293K 09293T 09293M

Chemical Indexing M2 *02*

Fragmentation Code

G013 G019 G100 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0

J011 J2 J271 M1 M121 M132 M150 M210 M212 M272

M281 M311 M314 M321 M331 M340 M342 M349 M381 M391
M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M904 M905 P814
Specific Compounds
21106K 21106T 21106M

Chemical Indexing M2 *03*

Fragmentation Code
G013 G019 G100 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0
J011 J2 J271 J5 J581 M1 M121 M131 M150 M210
M213 M232 M272 M281 M313 M321 M331 M340 M342 M349
M381 M391 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M904
M905 P814
Specific Compounds
07499K 07499T 07499M

Chemical Indexing M2 *04*

Fragmentation Code
G013 G100 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J011
J2 J271 M210 M212 M272 M281 M313 M321 M331 M340
M342 M349 M381 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M540
M782 M904 M905 M910 P814
Specific Compounds
01431K 01431T 01431M
Registry Numbers
1431U

Chemical Indexing M2 *05*

Fragmentation Code
G015 G100 H5 H541 H8 J0 J011 J1 J171 M210
M211 M240 M282 M315 M321 M333 M342 M381 M391 M414
M431 M510 M520 M531 M540 M782 M904 M905 P814
Specific Compounds
03936K 03936T 03936M

Chemical Indexing M2 *06*

Fragmentation Code
A427 A940 A960 B615 B701 B713 B720 B815 B831 C106
C107 C520 C710 C720 C801 C802 C803 C806 C807 D011
D013 D016 D019 D023 D030 D711 E350 F012 F013 F014
F015 F113 H1 H121 H2 H201 H4 H402 H421 H481
H8 J0 J014 J3 J373 K0 L8 L812 L821 L834
M210 M211 M240 M283 M311 M312 M313 M321 M323 M331
M332 M342 M372 M373 M383 M391 M393 M411 M431 M512

M521 M530 M540 M630 M782 M904 M905 M910 P814

Ring Index

05475 05475

Specific Compounds

00279K 00279T 00279M A00JOK A00JOT A00JOM

Registry Numbers

0279U

Chemical Indexing M2 *07*

Fragmentation Code

A427 A940 A960 B615 B701 B713 B720 B770 B815 B831

C101 C108 C550 C710 C720 C801 C802 C804 C805 C807

D011 D013 D016 D019 D023 D030 D711 E350 F012 F013

F014 F015 F113 H1 H121 H2 H201 H4 H402 H421

H481 H8 J0 J014 J3 J373 M210 M211 M240 M283

M311 M312 M313 M321 M323 M331 M332 M342 M372 M373

M383 M391 M393 M411 M431 M512 M521 M530 M540 M782

M904 M905 P814

Ring Index

05475

Specific Compounds

A05WCK A05WCT A05WCM

Chemical Indexing M2 *08*

Fragmentation Code

A427 A910 A960 B615 B701 B713 B720 B815 B831 C108

D011 D013 D016 D019 D023 D030 D711 E350 F012 F013

F014 F015 F017 F019 F113 H121 H201 H402 H421 H481

J014 J373 M210 M211 M240 M250 M281 M283 M311 M312

M313 M320 M321 M323 M331 M332 M342 M372 M373 M383

M391 M393 M411 M431 M510 M512 M520 M521 M530 M540

M620 M630 M782 M904 M905 P814

Ring Index

05475

Specific Compounds

A13ILK A13ILT A13ILM

Chemical Indexing M2 *09*

Fragmentation Code

D012 D013 D940 G013 G100 H1 H100 H101 H102 H122

H141 J0 J013 J1 J172 J3 J331 L910 M280 M311

M313 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M412

M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905 P814

Specific Compounds
17412K 17412T 17412M

Chemical Indexing M2 *10*

Fragmentation Code
D013 D019 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141
H181 H2 H201 J0 J013 J1 J172 J3 J331 J5
J521 L9 L910 L941 M210 M211 M273 M281 M311 M313
M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M412 M431
M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905 P814
Specific Compounds
A0ICKK A0ICKT A0ICKM

Chemical Indexing M2 *11*

Fragmentation Code
D013 D019 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141
H2 H211 J0 J014 J1 J172 J3 J331 J371 J5
J521 L9 L910 L941 M280 M311 M313 M321 M332 M342
M343 M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511 M520 M531
M540 M782 M904 M905 P814
Specific Compounds
A07GOK A07GOT A07GOM

Chemical Indexing M2 *12*

Fragmentation Code
F012 F013 F014 F015 F432 H4 H402 H482 H8 J5
J521 M210 M211 M240 M281 M311 M322 M342 M373 M392
M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M904 M905 M910
P814
Specific Compounds
00252K 00252T 00252M 08441K 08441T 08441M
Registry Numbers
0252U

Chemical Indexing M2 *13*

Fragmentation Code
H1 H181 J0 J011 J1 J171 K0 L7 L722 M210
M211 M273 M283 M311 M321 M342 M349 M381 M391 M416
M431 M620 M782 M904 M905 M910 P814
Specific Compounds
00829K 00829T 00829M
Registry Numbers
0829U

Chemical Indexing M2 *14*

Fragmentation Code

H4 H498 H9 J0 J012 J1 J171 J3 J371 M210

M211 M262 M281 M312 M321 M332 M343 M349 M381 M391

M416 M431 M620 M782 M904 M905 P814

Specific Compounds

04369K 04369T 04369M

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0252U; 0279U ; 0829U ; 1431U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C2000-192569



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 10 682 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 31/19
A 61 K 31/714
A 61 K 31/505
A 61 K 31/44
A 61 P 3/06

②① Aktenzeichen: 199 10 682.7
②② Anmeldetag: 10. 3. 1999
④③ Offenlegungstag: 21. 9. 2000

DE 199 10 682 A 1

⑦① Anmelder:
Dierkes, Jutta, Dr., 39279 Loburg, DE; Luley, Claus,
Prof.Dr., 39108 Magdeburg, DE; Westphal, Sabine,
Dr., 39128 Magdeburg, DE

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
US 58 74 106 A
EP 07 24 877 A1
EP 06 57 176 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Kombination von Fibraten mit einem oder mehreren Wirkstoffen, die den Homocysteinspiegel zu senken
vermögen

DE 199 10 682 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Kombinationspräparates zur Therapie einer Hyperlipoproteinämie und die hierfür geeignete Wirkstoffkombination des Kombinationspräparates.

Die Verwendung von Fibraten in pharmazeutischen Zubereitungen zur Senkung eines erhöhten Blutfettspiegels ist bereits bekannt. Die Verwendung einzelner oder mehrerer folgender Wirkstoffe zur Behandlung der Hyperhomocysteinämie ist bereits bekannt: Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain und N-Acetylcystein.

Es sind angeborene und erworbene Ursachen der Hyperhomocysteinämie (erhöhte Spiegel der Aminosäure Homocystein im Blutplasma) bekannt. Mangelzustände der Vitamine Cobalamin, Folsäure oder Vitamin B6 stellen eine häufige Ursache einer Hyperhomocysteinämie dar. Weitere bekannte Ursachen einer Hyperhomocysteinämie sind Einschränkungen der Nierenfunktion und angeborene Stoffwechseldefekte sowie die Behandlung mit Azaribin, Penicillamin oder Cholestyramin.

Mögliche Behandlungen einer Hyperhomocysteinämie bestehen in der Gabe der Vitamine Cobalamin, Folsäure und Vitamin B6, oder der Wirkstoffe Betain oder N-Acetylcystein.

Erhöhte Homocysteinspiegel stellen einen Risikofaktor für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit, des Apoplex sowie der peripheren Verschlusskrankheit dar. Eine Behandlung dieser erhöhten Homocysteinspiegel wird daher im Rahmen der Prävention der koronaren Herzkrankheit, des Apoplexes und der peripheren Verschlusskrankheit durchgeführt.

Es ist eine neue Beobachtung, daß eine Hyperhomocysteinämie durch die Einnahme von Fibraten (Feno-, Beclo-, Beza-, Clofibrat und Gemfibrozil) entsteht. Fibrate werden zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien eingesetzt. Die Entwicklung einer Hyperhomocysteinämie stellt eine neue, bisher nicht bekannte Nebenwirkung dieser Wirkstoffgruppe dar. Die biochemische Ursache dieser Hyperhomocysteinämie ist nicht bekannt.

Die bekannten Nebenwirkungen bei Einnahme von Fibraten sind selten (weniger als 1% der Patienten) und umfassen u. a. diffuse Oberbauchbeschwerden, passagere Anstiege der Transaminasen und sehr selten Haarausfall und Impotenz. Die neu beobachtete Nebenwirkung Hyperhomocysteinämie jedoch trat mit einer deutlich erhöhten Häufigkeit von etwa 25% auf.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, durch eine Verwendung der Kombination von Fibraten (Feno-, Beclo-, Beza-, Clo- und Gemfibrozil) und eines oder mehrerer zusätzlicher Wirkstoffe die Entstehung einer Hyperhomocysteinämie bei gleichzeitiger Therapie der Hyperlipoproteinämie zu verhindern.

Es wurde gefunden, und darin liegt die Lösung der Aufgabe, daß eine Kombination von Fibraten mit einem oder mehreren der folgenden Wirkstoffe: Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain und N-Acetylcystein, geeignet ist, einen Anstieg der Homocysteinkonzentration im Blutplasma, wie sie bei alleiniger Gabe von Fibraten beobachtet wurde, zu verhindern kann.

Es war erstaunlich und nicht vorhersehbar, daß sich durch die Kombination der Fibrate mit den genannten Vitaminen eine Senkung der Homocysteinwerte erreichen ließ, da durch die Fibrattherapie kein Vitaminmangel erzeugt wurde.

Die Eignung der Wirkstoffkombination zur Behandlung der Fibratinduzierten Hyperhomocysteinämie läßt sich in üblichen klinischen Studien darstellen. Bei der angegebenen Indikation sollen die homocysteinsenkenden Wirkstoffe in folgenden Tagesdosierungen eingesetzt werden:

Cobalamin	bis 10000 µg
Folsäure	bis 15 mg
Pyridoxin	bis 500 mg
Betain	bis 20 g
N-Acetylcystein	bis 5000 mg

Die Kombination von Fibraten mit den genannten Vitaminen kann vorzugsweise peroral, z. B. in Form von Dragees oder Filmtabletten, verabreicht werden. Die Kombination von Fibraten mit Betain oder N-Acetylcystein kann vorzugsweise peroral, z. B. in Form einer Brausetablette verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß es beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken:

Beispiel 1

Dragee

Fenofibrat	200 mg
Cyanocobalamin	1000 µg
Pteroylglutaminsäure	100 µg
Pyridoxinchlorid	2 mg
Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 2

Filmtablette

Bezafibrat	400 mg
Cyanocobalamin	1000 µg
Pteroylglutaminsäure	100 µg
Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 3

Brausetablette

Gemfibrozil	1200 mg
Betain	2 g
Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 4

Brausetablette

Gemfibrozil	1200 mg
N-Acetylcystein	600 mg

Patentansprüche

1. Zur Therapie einer Hyperlipoproteinämie geeignete Kombinationspräparate, die Fibrate (Beza-, Beclo-, Feno-, Clo-, Gemfibrozil) und einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthalten:

Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure

(Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain und N-Acetylcystein.)

2. Verwendung eines Kombinationspräparates, das Fibrate (Beza-, Beclo-, Feno-, Clo-, Gemfibrozil) und einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain und N-Acetylcystein, zur Therapie einer Hyperlipoproteinämie. 10

3. Verwendung eines Kombinationspräparates nach Anspruch 2 zur Therapie einer Fibratinduzierten Hyperhomocysteinämie.

4. Verwendung eines Kombinationspräparates nach Anspruch 2 zur Behandlung einer Hyperhomocysteinämie bei Hyperlipoproteinämie. 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -